



# اصول فارما کوکینتیک در دارودرمانی بیماران تحت دیالیز

اهمیت است. از جمله این داروها املاح آلومینیم، ضد دردها، ضد آریتمی ها، ضد باکتریها، ضد انعقادها، ضد اضطرابها، ضد تشنجهها، داروهای پائین آورنده فشار خون یا کلسترول خون، گشاد کننده های برنش و محصولات حاوی آهن که احتمال مصرف بالاتری در این بیماران دارند.

در این بیماران بدلیل ناتوانی کلیه در دفع دارو، داروهای که دفع کلیوی آنها در حالت فیزیولوژیک زیاد است، با دوز تعدیل شده تجویز می گردند. در مورد چگونگی تعدیل دوز در این بیماران روشهای مختلف وجود دارد. بطور کلی می توان داروها را به سه دسته تقسیم نموده و تعدیل دوز را استنتاج کرد. در دسته اول داروهای قرار دارند که کلاً از کلیه دفع

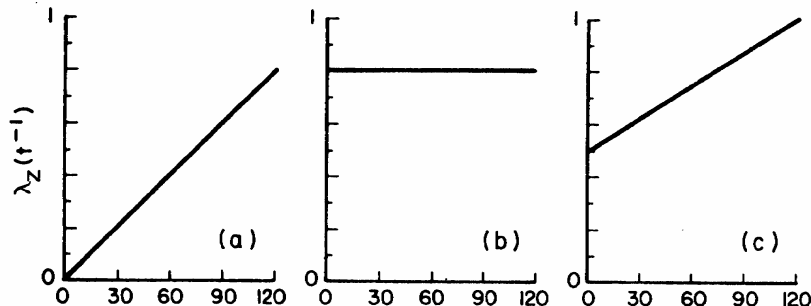
دیالیزیک روند تثبیت شده درمانی در بیماران کلیوی است که در مرحله انتهایی بیماری (Renal Disease End-Stage) قرار دارند (ESRD). این روند جهت تصفیه محصولات سمی و زائد تجمع یافته در بدن این بیماران طراحی گردیده است. بدلیل اینکه عمل دیالیز داروهای موجود را نیز از بدن پاک می کند، تنظیم مصرف دارو در این بیماران توجه ویژه ای را می طلبد. بیماران ESRD علاوه بر داروهای که بدلیل وضعیت شان مصرف می نمایند، تحت درمان با سایر داروها نیز قرار می گیرند که شناسایی تغییرات فارما کوکینتیک این داروها حائز

\* و \*\* \* آزمایشگاه تحقیقاتی بیوفارماسی -

دانشکده داروسازی - دانشگاه علوم پزشکی تبریز

می‌شوند. گروه دوم شامل داروهایی است که از ارگانهای بجز کلیه حذف می‌گردند. دسته سوم داروهایی می‌باشند که بخشی توسط کلیه و بخش

+ ضرب حذف در افراد آنوریك = ضرب حذف بیمار  
 ضرب آنوریك - ضرب حذف فرد سالم)  $(\frac{CL_{cr}}{GFR})$



شکل ۱- چگونگی تغییر ضرب حذف داروها با تغییر در کلیتس کراتینین

$$= \frac{\text{دوز مصرفی بیمار}}{\text{فاصله تجویز دارو}} : \text{اصلاح دوز}$$

$$\frac{\text{ضرب حذف بیمار}}{\text{فاصله تجویز}} \times \frac{\text{دوز در فرد سالم}}{\text{ضرب حذف فرد سالم}}$$

مثال: بیماری با کلیتس کراتینین ۳۰ میلی‌لیتر در دقیقه، اگر نیاز به جنتامایسین داشته باشد رژیم درمانی وی چگونه خواهد بود؟  
 با توجه به جدول ۱، ضرب دفع دارو در افراد سالم ۰/۳ و در افراد آنوریك ۰/۰۰۶.  
 معکوس ساعت است، بنابراین ضرب حذف آن در بیمار مورد نظر ما چنین می‌شود:

$$\left(\frac{30}{120}\right) + 0.006 = \text{ضرب حذف بیمار}$$

$$0.25 + 0.006 = 0.256$$

بنابراین اصلاح دوز این چنین خواهد بود:

$$\frac{0.25}{0.256} = \text{اصلاح دوز}$$

دیگر در سایر ارگانها حذف می‌شوند. وابستگی هر يك از این گروهها به کار کلیه‌ها متفاوت از یکدیگر است. در شکل ۱ میزان تغییرات کلیتس این داروها با تغییر در کلیتس کراتینین بعنوان ضربی از کار کلیه را ملاحظه می‌کنید. کلیتس کراتینین می‌تواند معادل با سرعت فیلتراسیون گلومرولی (Rate of Glomerular Filtration) در کلیه‌ها فرض شود (GER):  
 برای تنظیم دوز دارو در هر بیمار با استفاده

• دیالیز جهت تصفیه محصولات سمی و زائد تجمع یافته در بدن بیماران کلیوی طراحی گردیده است.

از کلیتس کراتینین او، ضرب حذف دارو در افراد سالم و ضرب حذف دارو در افراد آنوریك (جدول ۱) چنین عمل می‌کنند:

معنی در این بیمار لازم است یا مقدار تجویز شده را یک چهارم کنیم یا فواصل تجویز را چهار برابر سازیم. چون در افراد عادی دارو بصورت ۸۰ میلی گرم هر ۸ ساعت تجویز می شود، پس تمام روشهای دوزاژ زیر در این بیمار قابل قبول خواهد بود که بسته به راحتی بیمار یکی از آنها انتخاب می شود:

۶۰ میلی گرم هر ۲۴ ساعت

بدیهی است که آخرین نحوه دوزاژ در بیمار بدلیل مصرف یکبار در روز تبعیت (Compliance) بهتری دارد.

Drug	$\lambda_{NR}$	$\lambda_Z$	Drug	$\lambda_{NR}$	$\lambda_Z$
Ampicillin	0.06	0.6	Methicillin	0.17	1.4
Carbenicillin	0.06	0.6	$\alpha$ -Methyldopa	0.03 (?)	0.17
Cephacetril	0.03	0.7	Minocycline	0.05	0.06
Cephalexin	0.03	0.7	Nafcillin	0.5	1.2
Cephaloridine	0.03	0.4	Oxacillin	0.35	1.4
Cephalothin	0.06 (?)	1.4	Penicillin G	0.14	1.4
Cephazolin	0.02	0.35	Peruvoside <sup>c</sup>	0.24*	0.3*
Chloramphenicol	0.24	0.3	Polymyxin B	0.02	0.15
Chlortetracycline <sup>c</sup>	0.08	0.1	Practolol	0.01	0.07
Ciclacillin	0.1	1.0	Procainamide	0.007	0.21
Clindamycin	0.16	0.2	Rifampicin	0.25	0.25
Colistimethate	0.06	0.2	Rolitetracycline	0.02	0.06
Digitoxin	0.07*	0.1*	Sisomyacin	0.0005	0.25
Digoxin	0.14*	0.45*	Streptomycin	0.01	0.25
$\alpha$ -Acetyldigoxin	0.21*	0.7*	Strophanthin G		
$\beta$ -Methyldigoxin	0.13*	0.25*	(ouabain) <sup>c</sup>	0.3*	1.2*
Doxycycline	0.025	0.03	Strophanthin K <sup>c</sup>	0.25*	1.0*
Erythromycin	0.35	0.5	Sulfadiazine	0.03	0.07
5-Fluorocytosine	0.007	0.25	Sulfamethoxazole	0.06	0.07
Gentamicin	0.006	0.3	Sulfisomidine	0.01	0.12
Isoniazid (fast inactivators)	0.4	0.5	Tetracycline	0.01	0.08
Isoniazid (slow inactivators)	0.13	0.25	Thiamphenicol	0.02 (?)	0.25
Kanamycin	0.01	0.35	Ticarcillin	0.06	0.6
Lidocaine	0.36	0.4	Tobramycin	0.007	0.35
Lincomycin	0.06	0.15	Trimethoprim	0.03	0.06
			Vancomycin	0.004	0.12

جدول ۱- ضرایب حذف برخی از داروها در افراد سالم و آنوریک

مرحله بعدی در تنظیم دوزاژ دارو شامل در نظر گرفتن تغییراتی است که بدلیل عمل دیالیز در مقدار داروی موجود در بدن بیمار رخ می دهد. چگونگی حذف دارو در حین دیالیز بستگی به نوع دیالیز، مدت دیالیز، سطح مورد استفاده و خواص فیزیوشیمیایی دارو

می شود، پس تمام روشهای دوزاژ زیر در این بیمار قابل قبول خواهد بود که بسته به راحتی بیمار یکی از آنها انتخاب می شود:

۲۰ میلی گرم هر ۸ ساعت

۸۰ میلی گرم هر ۳۲ ساعت

۴۰ میلی گرم هر ۱۶ ساعت

دارد. امکان دارد دارویی با عمل دیالیز بطور کامل از بدن پاک شده، و یا تغییری در میزان دارو رخ ندهد. در این مقاله مروری بر

• چگونگی حذف دارو در حین دیالیز بستگی به نوع دیالیز، مدت دیالیز، سطح مورد استفاده و خواص فیزیوشیمیایی دارو دارد.

اثر همودیالیز در کینتیک جذب، اتصال پروتئینی، اتصال به گلبولهای قرمز، توزیع دارو در بافتها و متابولیسم داشته و روش محاسبه چگونگی تأمین مقادیر حذف شده دارو از طریق دیالیز را با ذکر مثالهایی شرح داده‌ایم.

۱- اثرات کینتیکی همودیالیز:

۱-۱- اثر در جذب و میزان بازدهی خوراکی داروها:

علیرغم آنکه همودیالیز مستقیماً نمی‌تواند اثری بر جذب داروها داشته باشد، لیکن چون بیماران ESRD بطور معمول از آنتاسیدها استفاده می‌کنند، تغییرات جذب دارو در آنها قابل بررسی است. هدف از تجویز آنتاسیدها عمدتاً کاهش در میزان فسفات سرم است. آنتاسیدها می‌توانند باعث تأخیر در تخلیه معده شده و با دارو راروی خود ادسوربه نمایند. تغییر pH دستگاه گوارش در این بیماران با مصرف آنتاسید امری روشن است. بنابراین حتماً باید توجه بیماران را به این نکته جلب نمود که مصرف داروها را با رعایت فاصله از مصرف آنتاسید انجام دهند.

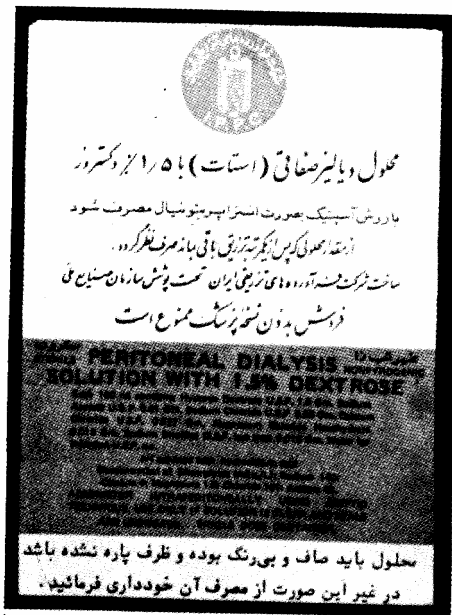
از لحاظ عبور اول کبدی، نشان داده شده است که بیماران ESRD، کلیرنس کمتری نسبت به افراد نرمال دارند (مثلاً در مورد پروپرانولول)، و بنابراین درصد دارویی که وارد جریان سیستمیک می‌شود در این بیماران بیشتر است.

در بیماران ESRD، اختلالات گوارشی نظیر تهوع، استفراغ، اسهال و التهاب در روده‌ها شایعتر است و همه این عوامل می‌توانند در جذب داروها اثر بگذارند.

۲-۱- اثر بر اتصال پروتئینی:

نارسایی کلیه که دلیل اصلی برای همودیالیز است، میزان اتصال برخی از داروها به پروتئینهای خون را تغییر می‌دهد. علیرغم کاهش اتصال پروتئینی داروهای اسیدی، در نارسایی کلیه، اتصال پروتئینی داروهای بازی معمولاً تغییری نشان نداده و فقط در موارد معدود اتصال آنها کمتر می‌شود. برخی از دلایل عنوان شده در کاهش اتصال عبارت از کاهش پروتئینهای پلاسما، رقابت مواد زائد متابولیکی تجمع یافته در بدن با داروها برای اتصال، تغییر ماهیت پروتئینها و جایگاههای اتصال آنها است. گاهی قبل و بعد از دیالیز تفاوت در میزان اتصال وجود دارد. بعنوان مثال پنی‌سیلین قبل از عمل دیالیز ۳۹ درصد و بعد از دیالیز ۵۱ درصد اتصال پروتئینی دارد. با توجه باینکه داروی آزاد اثر فارما کولوژیکی ایجاد می‌کند، احتمال دارد دو دوز از دارو قبل و بعد از عمل دیالیز ریسپانس متفاوتی ایجاد کنند.

افزایش اندکی می‌باشد که بدلیل اولترافیلتراسیون آب پلاسماست. در يك مورد، ۴ ساعت بعد از دیالیز، هماتوکریت بیمار از ۳۲/۹ به ۳۶/۴ درصد رسیده است. در صورت وجود چنین حالت‌هایی، کلیرنس دارو‌هایی که تمایل زیادی به گلبول‌های قرمز دارند، کمتر خواهد شد. مثلاً در مورد



اتامبو تول، پروکائینامید، گلو تئمید و استامینوفن این موضوع مصداق دارد.

#### ۲-۱- اثر در پخش و اتصال دارو به بافتها:

نارسایی کلیه میتواند میزان تجمع دارو‌ها در بافت‌های مختلف را تغییر دهد. بارزترین مثال در این مورد دیگوکسین است که در این بیماران به نسبت کمتری در میوکاردا تجمع می‌یابد. حجم توزیع دارو‌ها نیز که نمایشگر اتصال پروتئینی، پخش دارو در گلبول‌ها و بافت‌هاست، بدلیل تغییر

در مورد دارو‌هایی نظیر تریتوفان، سولفونامیدها، سالیسیلاتها، فنیل بوتازون، فینتوتین، تیوپنتون و والپروئیک اسید، برعکس مورد قبل، درصد آزاد دارو پس از دیالیز افزوده می‌گردد. محققین وجود این پدیده را با رقابت اسیدهای چرب غیر استریفیه (NEFD) در اتصال به آلبومین توجیه نموده‌اند. چون هپارین در حین دیالیز برای جلوگیری از انعقاد خون بکار می‌رود، این ماده با تحریک آنزیم لیبوپروتئین لیپاز، سطح خونی NEFD را بالا می‌برد و این اسید چرب با دارو‌های مذکور بر سر اشغال محل‌های اتصال به آلبومین رقابت نموده و آنها را آزاد می‌سازد.

از بین دارو‌هایی که قبل و بعد از عمل دیالیز درصد آزاد آنها تفاوتی نشان نمی‌دهد، می‌توان کاربامازپین (۷۰ درصد قبل و ۶۸/۶ درصد بعد) و اتوسوکسیمید (۹۵ درصد قبل و ۹۴ درصد بعد) را مثال زد. این دارو‌ها چنانکه ملاحظه می‌شود ۴ ساعت پس از انجام دیالیز تفاوت معنی‌دار در درصد اتصال نشان نداده‌اند، در جمع‌بندی باید گفت دیالیز آثار متفاوتی بر اتصال پروتئینی داشته و باعث تفاوت رسپانس فارماکولوژیکی می‌شود.

#### ۳-۱- اثر بر اتصال دارو با گلبول‌های قرمز:

هماتوکریت بسیاری از بیماران تحت دیالیز کمتر از افراد عادی است. احتمالاً این حالت ناشی از اتلاف مقادیری از خون در هر عمل دیالیز می‌باشد. با وجود این، هماتوکریت بیماران قبل و بعد از عمل دیالیز نشان‌دهنده

در این عوامل می‌تواند تفاوت نشان دهد. حجم توزیع فنیتوئین که در حالت عادی برابر ۳۵-۵۰ لیتر است، در بیماران ESRD به ۷۰-۱۲۰ لیتر می‌رسد که شاید بدلیل کاهش اتصال پروتئینی و افزایش نفوذ بافتی آن باشد. در مورد دیگوکسین برعکس مورد قبل، حجم توزیع از محدوده ۶۰ لیتر به محدوده ۳۰ لیتر کاهش می‌یابد.

اثر خود همودیالیز بر حجم توزیع نامشخص است، ولی چون طول مدت دیالیز نسبت به مدتی که دیالیز انجام نمی‌گیرد بسیار کمتر است، عملاً می‌توان تأثیر آنرا نادیده گرفت.

#### ۱-۵- اثر در متابولیسم:

برخی از روندهای متابولیکی در نارسایی کلیه تغییر می‌یابند. مثلاً هیدروکسیلاسیون فنیتوئین در بیماران ESRD بیشتر است، زیرا درصد آزاد دارو زیادتر از حد طبیعی است، بنابراین علیرغم وجود مقدار بیشتر داروی آزاد، بدلیل سرعت حذف بالاتر نه تنها دوز این دارو

هدف از تجویز آنتی‌اسیدها در بیماران دیالیزی، عمدتاً کاهش در میزان فسفات سرم است.

نباید کاهش داده شود بلکه در مواردی افزایش دوز در این بیماران لازم است.

بطور کلی در صورتی که تجمع محصولات متابولیکی با عمل فیدبک موجب کاهش عمل

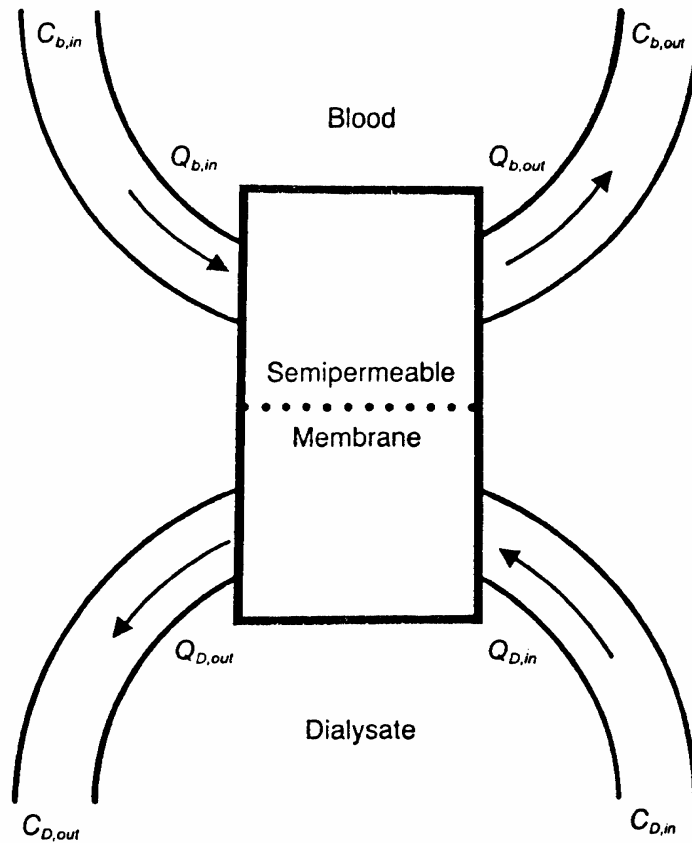
آنزیمها نگردد، در نظر گرفته می‌شود که روندهای متابولیکی در این بیماران همانند افراد سالم است.

در بیماران دیالیزی اختلالات گوارشی نظیر تهوع، استفراغ، اسهال و تورم روده‌ها شایعتر است و همه این عوامل می‌توانند در جذب داروها اثر بگذارند.

#### ۲- کلیرنس داروها از طریق دیالیز:

دیالیز شامل جداسازی مواد نفوذپذیر، از موادی با نفوذ کمتر توسط یک غشای نیمه تراواست. زمانی که این غشای پرده صفاقی باشد، عمل را دیالیز صفاقی می‌نامند. عمل دیالیز دیگری که معمول می‌باشد عبور دادن خون از یک سیستم حاوی غشاهای مصنوعی است. بدلیل سطح مورد نیاز وسیعتر، چنین سیستمهایی در خارج بدن عمل می‌کنند و به آنها دیالیز خارج بدنی با همودیالیز اطلاق می‌شود. دستگاه مورد استفاده نیز به همودیالیز یا کلیه مصنوعی معروف است. از بین سیستمهای موجود، امروزه دیالیزهای حاوی فیبرهای سوراخدار معمولترند. در این سیستمها خون از سوراخ مرکزی و مایع دیالیز از بخش بیرونی فیبرها عبور میکند. مزیت عمده این سیستمها در کوچک بودن، مؤثر بودن و سهولت استعمال آنهاست. در شرایط بخصوصی امکان استفاده مجدد از آنها نیز میسر است.

در سالهای اخیر تلاش فراوانی صورت گرفته تا طول مدت دیالیز کاهش یابد. در حال حاضر، مدت معمول از ۸ ساعت به ۳ الی ۴



شکل ۲- نمودار تغییرات غلظت دارو و مقادیر خون و مایع دیالیز

$Q_{b, out}$ = غلظت دارو در خون ورودی	$C_{b, in}$ = غلظت دارو در خون ورودی
$Q_{b, out}$ = مقدار خون خروجی در واحد زمان	$Q_{b, in}$ = مقدار خون ورودی در واحد زمان
$C_{D, out}$ = غلظت دارو در مایع دیالیز خروجی	$C_{D, in}$ = غلظت دارو در مایع دیالیز ورودی
$Q_{D, out}$ = مقدار مایع دیالیز خروجی در واحد زمان	$Q_{D, in}$ = مقدار مایع دیالیز ورودی در واحد زمان

$$\text{کلیرنس دارو} = \frac{Q_{b, in} \cdot C_{b, in} - Q_{b, out} \cdot C_{b, out}}{C_{b, in}} = \frac{Q_{D, out} \cdot C_{D, out} - Q_{D, in} \cdot C_{D, in}}{C_{b, in}}$$

$$= \frac{V_D \cdot C_D}{\int_0^t C_{b, in} \cdot dt} \quad (\uparrow = \text{معلول عمل دیالیز})$$

## ۲-۲- قدرت دیالیز در حذف:

قدرت يك دیا لایزر در حذف يك دارو از خون و پاکسازی آن را می توان از نسبت مقدار حذف شده به میزان ورود دارو در طول يك مدت مشخص نمود. یعنی اگر دارو تماماً از خون پاک شود قدرت برابر ۱، و اگر تغییری در داروی ورودی صورت نگیرد قدرت صفر است:

$$\text{قدرت} = \frac{\text{کلیرنس دارو توسط دیا لایزر}}{\text{مقدار خون ورودی در واحد زمان}}$$

اصطلاحات قابل دیالیز و غیر قابل دیالیز در مورد هر دارو بترتیب نشانگر چگونگی قدرت نزدیک به يك و نزدیک به صفر می باشند. جدول ۲ و ۳ نشانگر برخی داروهای قابل دیالیز و غیر قابل دیالیز می باشد:

## ۲-۳- تغییر در چگونگی مصرف دارو بدلیل انجام دیالیز:

با توجه به آنچه در مورد قابلیت دیالیز داروها عنوان گردید، داروهایی که قدرت دیالایزر در تصفیه آنها بالاست، پس از انجام

نارسایی کلیه می تواند میزان تجمع داروها در بافت های مختلف را تغییر دهد و بارزترین مثال در این مورد دیگوکسین است که در این بیماران به نسبت کمتری در میوکارد تجمع می یابد.

عمل دیالیز از خون پاک می شوند. بنابراین برای تداوم اثرات این داروها ضروریست مقدار از دست رفته دارو را محاسبه و با دادن دوز اضافه بر رژیم درمانی معمول، آنرا جبران کنیم.

ساعت رسیده است. تلاشها در جهت رساندن این مدت به ۲ ساعت ادامه دارد. عملاً زمان لازم و کافی در دیالیز بر آورد مدت تصفیه کامل بدن

ه دیالیز شامل جداسازی مواد نفوذ پذیر، از موادی با نفوذ کمتر توسط یک غشای نیمه تراواست.

از محصولات زائد، و راحتی بیماران از طرف دیگر است.

## ۲-۱- محاسبه کمی کلیرنس از طریق دیالیز:

اندازه گیری کلیرنس از طریق دیالیز در حقیقت اندازه گیری کفایت دیالایزر در تصفیه خون از ماده مورد نظر است. همانند حالت عادی، کلیرنس عبارت از سرعت حذف دارو نسبت به غلظت ورودی داروست. شکل (۲) ما را در استنباط کلیرنس دارو در دیالایز یاری می دهد.

این معادله زمانی که سیستم از نوع باز بوده و مایع دیالیز دوباره به دستگاه باز نمی گردد ساده تر شده و بشکل زیر در می آید. زیرا غلظت دارو در مایع دیالیز ورودی تازه، صفر است:

$$\text{کلیرنس دارو} = \frac{Q_{D,out} \cdot C_{D,out}}{C_{b,in}}$$

در مورد مقدار دیالیز شده دارو می توان از قاعده زیر استفاده نمود که براساس وزن مولکولی و فراکسیون غیر اتصالی دارو در خون و کلیرنس کراتینین از طریق دیالیز بنا شده است

$$\text{کلیرنس دارو} = CL_{cr} \times \sqrt{\frac{113}{\text{وزن مولکولی}}}$$

فراکسیون آزاد پلاسما



Drug	Renal excretion (%)	Volume of distribution* (L/kg)	Protein binding* (%)	Normal half-life (h)	ESRD half-life (h)	Dialysis half-life (h)	Dialysis clearance* (ml/min)	Drug recovery* (% body store)	Reference
Amantadine	Major	4.8		12.6	68.5	24.3	67		Wu et al. (1982)
Amphotericin B	3	4	90	24	24	21.6	11		Block et al. (1974)
Brethium	80	4.3	8-10	7.8	33.4	10.4	123	25	Josselson et al. (1983)
Carbamazepine	1	1.4	82	27			53.6		Lee et al. (1980a)
Chlordiazepoxide	1	0.3	96.5	9.9			60		Balogh et al. (1980)
Chlorpromazine	1	21	95-98	30				1.5-2	Avram and McGinn (1966)
Clindamycin	9-14	0.66	93.6	2.7	1.5-3.5	2.2-3.1			Cimino and Tierno (1969); Roberts et al. (1976)
Clonidine	62	2.1	20-40	6-23	39-42		37.5	5	Hulter et al. (1979)
Cloxacillin	76	0.2	94	0.5	2.3	2.2			Naula et al. (1973)
Colistin sulphomethate (colistimethate)	Major		75	3-8	13-20			0	Goodwin and Friedman (1968)
Dextropropoxyphene (propoxyphene)	23		75	12	12		15.5	6.9	Mauer et al. (1975)
Diazepam	1	1.1	98	20-60			5		Balogh et al. (1980)
Digloxin	30-40	0.5	90	132	195		1	3-5	Kramer (1977)
Digoxin	72	5-8	25	34	83	21	10-25	3-5	Kramer (1977)
Doxepin	5	20	68-83	8.2-24.5	10.2-21.0	25.4	11	1	Faulkner et al. (1983)
Doxycycline	40	0.9-1.8	82-93	20	15-36	7.2			Lee et al. (1972); Letteri et al. (1973)
Erythromycin	15	0.72	72	2	4-6	2.1			Iliopoulou et al. (1982)
Ethambutol	79	1.6	20-30	3.1	9.6	5.7	86	12	Lee et al. (1980b)
Ethchlorvynol	Minor	3-4	35-50	21-105			20-80		Tozer et al. (1974)
Fruzemide (furosemide)	74	0.21	96	0.85	2-4	1.3	5		Riva et al. (1982)
Glutethimide	Minor	2-3	45-60	10-45	10-45	8.2	50		Balogh et al. (1980)
Guanfacine	30	4	30	17	14	12	53		Kirch et al. (1982)
Ibuprofen*	5	0.1	90	1.0-2.5		1.5	22.7	2.3	Senekjian et al. (1983)
Imipramine	1.7	15	89-94	13				0	Bailey et al. (1974)
Lignocaine (lidocaine)	10	1.1	60-66	1.2-2.2	1.3-3		16		Vaziri et al. (1979)
Lincomycin	Minor	0.6	70	4-5	10	12.6			Reinartz and McIntosh (1965)
Mefenamic acid*	12		85-97	4			8.1	0.2	Wang et al. (1980)
Methotrexate	94	0.4	45	8.4			30-40		Hande et al. (1977); Howell et al. (1978)
Miconazole	Minor	20	90	20-24	20-24	25			Lewi et al. (1976)
Nafcillin	27	1.1	84-90	0.9	1.9	2.3	13.7		Rudnick et al. (1976)
Nortriptyline*	2	18	94.5	25	23.3	27.5	58	43	Dawling et al. (1982)
Oxazepam	1	1.0	97	10	25	33	35		Balogh et al. (1980); Murray et al. (1981)
Paracetamol (acetaminophen)*	4	0.95	20-50	2.0	1.5-3.5	1.4-1.7	112.4	11	Marbury et al. (1980b)
Pentobarbitone	Minor	1.0	65	17-50	17-50		15-26		Henderson and Merrill (1966)
Phenytoin	5	0.64	89	13	8.1		11	2-4	Adler et al. (1975)
Practolol	80		0	9.5	58	14			Hervengt et al. (1975)
Prednisolone*	0	0.48	90-95	2.1-4.0	3		76	7-17.5	Henderson et al. (1979); Frey et al. (1982)
Propranolol	0.5	3.9	93	4.3	4.0	2.8	18.5	0	Bianchetti et al. (1976); Wood et al. (1980)
Quinalbarbitone (secobarbital)	Minor	1.5-2.5	44	20-35			30		Setter et al. (1966)
Quinidine	18	2.7	71	3.5-9	4-14		20.6		Woie and Oyrj (1974); Gibson (1979)
Sotalol	100		0	5	42	7			Tjenoramaga et al. (1976)
Thiabendazole	Minor	2.7		1.2		1.2	9		Bauer et al. (1982)
Trimethoprim	53	1.8	70	11	13	12.3			Schmidt et al. (1980)
Valproic acid*	2	0.13	93	16			23	19	Marbury et al. (1980a)
Vancomycin	90	1.7	10	9	180	180			Bennett et al. (1977); Cunha et al. (1981)

جدول ۳ - پارامترهای کیستیک در برخی از داروهای غیر قابل دیالیز توسط همودیالیز

Drug	Renal excretion (%)	Volume of distribution* (L/kg)	Protein binding* (%)	Normal half-life (h)	ESRD half-life (h)	Dialysis half-life (h)	Dialysis clearance* (ml/min)	Drug recovery* (% body store)	Reference
Acecaimide (N-acetylprocainamide)	81	1.4	10	6	35-41		89.1		Gibson et al. (1976)
Acyclovir	100	23.8		3	19.5	5.7	81.8		Laskin et al. (1982)
Amikacin	98	0.21	4	2-2.5	30	5.6	37.2	53	Regeur et al. (1977)
Amoxicillin	52	0.41	18	0.9-2.3	5-20	2.8	59	30	Francke et al. (1979)
Ampicillin	90	0.28	18	1.5	7-20	5.1	26.6	40	Jusko et al. (1973)
Ascorbic acid†	Minor			3-4			7.5	56	Sullivan and Eisenstein (1970)
Azathioprine	Minor	0.6	30	4.5		2.5	95.4		Schuszter et al. (1976)
Azlocillin	Major	0.31		1.9	5.1	2.5	14	30	Alleta et al. (1980); Hallan et al. (1981)
Benzylpenicillin (penicillin-G)	60-90	0.3-0.4	20-60	0.5	10	2.3	42		Bryan and Stone (1975)
Carbenicillin	82	0.18	50	1.5	10-20	4.5	35		Eastwood and Curtis (1968); Hoffman et al. (1970)
Cefaclor	50-70	0.36		0.75	2.8	1.6-2.1	75.4	33	Berman et al. (1978); Spyker et al. (1982)
Cefadroxil	93	0.31	16	1.4	20-25	3.4	18.1		Humbert et al. (1979b)
Cefamandole	96	0.16	74	1.5	13.9	7.7	34.7		Czerwinski and Pederson (1980)
Cefazolin	80	0.12	84	1.4-2.2	18-36	7			Craig and Rifkin (1976)
Ceforand	100		81	3	25	19		21-46	Hess et al. (1980); Hawkins et al. (1981)
Cefotaxime	40	0.47		1.1	3.4	1.6		38.7	Ings et al. (1982)
Cefotixin	78	0.16	73	0.7	13-22		18.2		Humbert et al. (1979a)
Cefroxadine	86	0.41		1.0	23.6	3.4	49.8		Nieto et al. (1983)
Cefsulodin	54	0.26		1.9	13.0	2.1	50.9		Gibson et al. (1982)
Cephalexin	96	0.26	14	1.2	10-15	4.8			Bailey et al. (1970); Reisberg and Mandelbaum (1971)
Cephalothin	52	0.26	71	0.5-0.9	3-18	3.3			Venuto and Plaut (1970)
Cephapirin	49	0.13	62	1.2	2.4	1.8	24	22.8	McCloskey et al. (1972)
Chloramphenicol	5	0.92	53	2.7	3-7	3.2	54.2		Slaughter et al. (1980)
Cimetidine	77	2.1	19	2.1	3.5	2.5	41-75	14	Ma et al. (1978); Vaziri et al. (1978)
Cyclophosphamide	20	0.64	14	8.5	14	3.3	103.7	37	Wang et al. (1981)
Diprophylline (diphylline)	83	0.8	3	1.8-2.1	10.6-13.2	4.5	108.7	28	Lee et al. (1981b)
Disopyramide	55	0.78	28-58	7.8	15.3	6.6	33		Horn and Hughes (1978); Karim (1978)
Ethosuximide	19	0.72	5	60	55	3.5	143	45	Marbury et al. (1981)
Flucytosine	63-84	0.57	4	5.3	29	5.8	86.5		Cutler et al. (1978)
Folic acid	Minor						54	37	Skoutakis et al. (1975)
Gentamicin	90	0.25	10	2-3	24-48	5.7-10	24-31	50	Christopher et al. (1974); Danish et al. (1974)
Isoniazid	29	0.61	10	0.5-4	4		90	73	Bowersox et al. (1973); Gold et al. (1976)
Kanamycin	90	0.26	0	2-3	27-30	4.9	27.5	50	Danish et al. (1974)
Lithium	95	0.79	0	22		3.3			Amdisen et al. (1969)
Meprobamate	10	0.5-0.8	30	9-11			100		Maddock and Bloomer (1967); Ponstal et al. (1982)
Methyldopa	63	0.37	0	1.8			35	60	Yeh et al. (1970)
Methylprednisolone	Minor	0.8		3.6	3	2.5	18.4		Sherlock and Letteri (1977)
Metronidazole	Minor	0.8	20	6.5	8-15	3.1	32	50	Gabriel et al. (1980); Kreeft et al. (1983)
Mezlocillin	45	0.2		1.5	4.2	1.5	33	24	Janicke et al. (1981)
Moxalactam	82-97	0.34		4.2	21.7	4.4	44	50	Leroy et al. (1981)
Neomycin	Major			2	12-24		33		Krumlovsky et al. (1972)
Nitroprusside <sup>9</sup>	Minor			168			31.5, 82.8	40	Marbury et al. (1982); Pahl and Vaziri (1982)
Phenobarbitone	24	0.88	51	86	117		33-43	63	Avram et al. (1966); Ealough et al. (1980)
Primidone	42	0.59	19	8	13.9	5.1	97.7		Lee et al. (1982)
Procainamide	67	1.9	16	3-4	11-20		67.7		Stec et al. (1979)
Quinine	5		70	5-16			12.6		Floyd et al. (1974)
Theophylline	8	0.5	56	4-6		2-3	88	40	Lee et al. (1979)
Ticarcillin	86	0.22	65	1.2	14.8	3.4	33		Parry and Neu (1976)
Tobramycin	96	0.26	10	2.5	56	6-9	30	50	Pechere and Dugal (1976)
Vidarabine (adenine arabinoside)*	2	0.65		3.5	4.7		70	50	Aronoff et al. (1980)

جدول ۲- پارامترهای کینتیکی برخی از داروهای قابل دیالیز در همودیالیز

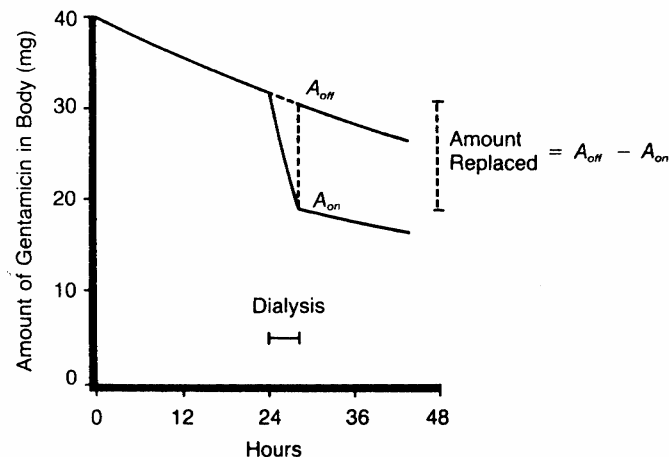
داروهای مندرج در جدول ۴ از جمله داروهای هستند که تأمین دوز اضافی برای آنها پس از انجام دیالیز کاملاً ضروری است. غلظت دارو در شروع عمل دیالیز را با توجه به نوع تجویز و نیمه عمر دارو در بیمار از

<i>Aminoglycosides</i> Amikacin Gentamicin Kanamycin Tobramycin	<i>Cephalosporins</i> Cefamandole Cefazolin Cefsulodin Cephalexin	<i>Penicillins</i> Amoxycillin Ampicillin Carbenicillin Penicillin-G
<i>Other Antimicrobial Agents</i> Chloramphenicol Isoniazid Flucytosine	<i>Immunosuppressive Agents</i> Cyclophosphamide 5-Fluorouracil Methotrexate	<i>Miscellaneous</i> Disopyramide Phenobarbital Theophylline

جدول ۲- داروهایی که تأمین دوز تصفیه شده آنها پس از دیالیز ضروریست

دولت لازم برای تأمین مجدد را با استفاده از زمان انجام دیالیز و نیمه عمر دارو در عمل دیالیز (جدول ۲ و ۳) می‌توان محاسبه نمود: دوز اضافی بعد از عمل دیالیز = حجم توزیع  $\times$  غلظت دارو در شروع  $\times (e^{-E1} - e^{-E2})$

معادلات مربوطه می‌توان محاسبه نمود. شکل ۳ حالت فرضی کاهش غلظت در اثر دیالیز و جبران دوز از دست رفته را نمایش می‌دهد. پس باید توجه داشت که در بیماران تحت دیالیز علاوه بر تنظیم دوز، بدلیل آنوریك



شکل ۳- چگونه تغییر دارو در اثر دیالیز

$E1$  = طول مدت دیالیز نسبت به نیمه عمر دارو در حالت عدم دیالیز  
 بودن بیماران باید مقادیری که در اثر دیالیز تغییر می‌یابند را نیز در نظر داشته و تأمین نمایم.  
 $E2$  = طول مدت دیالیز نسبت به نیمه عمر دارو در حین دیالیز (نیمه عمر در بیمار + نیمه اکنون جمع‌بندی مطالب را با ذکر يك مثال انجام می‌دهیم:

جنتامایسین دارای پارامترهای کینتیکی

زیر برای یک فرد ۵۵ ساله سالم است:

کلیرنس = ۵/۱ لیتر در ساعت

نیمه عمر = ۲ ساعت

درصد آزاد در خون = بیشتر از ۹۵

با توجه به فراکسیون آزاد دارو، مسلماً

کلیه عمده ترین نقش را در حذف دارو دارد. پس

در افراد آنوریك نیمه عمر دارو افزایش زیادی

خواهد داشت (معمولاً بیش از ۴۰ ساعت). با

وجود آنکه در چنین نیمه عمرهای بالائی برای

تخریب دارو از تجویز پنی سیلین استفاده

می گردد، اگر در نظر بگیریم دارو به تنهایی

مصرف می شود و نیمه عمر آن در بیمار ۷۲

ساعت است، کلیرنس برابر ۲/۴ میلی لیتر در

دقیقه می شود. با توجه به آنچه در بخش تنظیم

دوز ذکر گردید، تعدیلی به میزان حداقل ۴۰۰

برابر در رژیم دارویی بیمار ضروری است. اگر

این تعدیل بصورت تجویز ۱۲ میلی گرم،

یکروز در میان انجام شود (کاهش دوز ۷ برابر

نرمال و افزایش فاصله مصرف ۶ برابر نرمال)

تغییر غلظت سرمی نظیر شکل ۴ خواهد بود. اگر

این فرد در روزهای ۱ و ۳ و ۵ تحت دیالیز

واقع شود بدلیل تصفیه خون، غلظت دارو افت

نشان می دهد و همواره زیر مقدار لازم و مؤثر

برای درمان خواهد بود. ولی با استفاده از

جدول مربوط به نیمه عمر در حین دیالیز،

مشخص می شود که کلیرنس دارو از طریق

دستگاه دیالیز ۳۰ میلی لیتر در دقیقه و مقدار

پاک شده برابر ۱۲ میلی گرم است. با تجویز این

۱۲ میلی گرم در خاتمه دیالیز، منحنی تغییرات

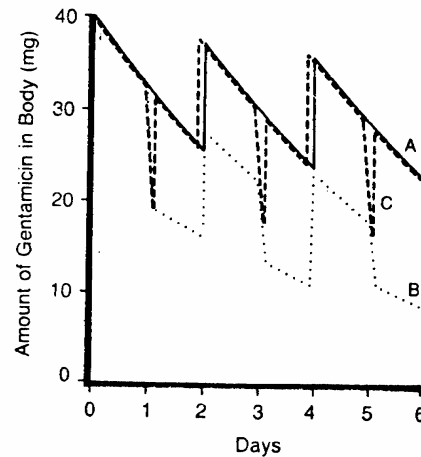
غلظت مشابه حالت عدم دیالیز خواهد بود.

مآخذ:

1. Notari, R.E.: Renal Adjustment of Dosage Regimen in Renal Failure in "Biopharmaceutics and Clinical Pharmacokinetics", 4th ed., Marcel Dekker, basel, 1989, 255-272

2. Rowland, M. and Tozer, T.N.: dialyses in "Clinical Pharmacokinetics; Concept and Applicant 2nd ed., lea and Febiger, New York, 1989, 420-437

3. Lee, C.C. and Mabury, T.C.: Drug Therapy in Patient Undergoing Hemodialysis, Clinical Pharmacokinetic Considerations Clin. Pharmacokin., 9:42-66, 1984



شکل ۴- تغییرات مقدار جنتامایسین موجود در بدن

بیمار آنوریك در سه حالت مختلف:

--- بدون انجام دیالیز

... انجام دیالیز بدو جبران داروی تصفیه شده

--- انجام دیالیز با جبران داروی تصفیه شده

(دوزاز: دوز اولیه ۲۰ میلی گرم، دوز نگهدارنده ۱۲

میلی گرم در ۲۸ ساعت)